

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Diabetes e Osso

Da prevenção à terapêutica

Marta Alves Anselmo

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Diabetes e Osso

Da prevenção à terapêutica

Marta Alves Anselmo

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Maria Cristina Crespo Ferreira da Silva
Marques, Professora Auxiliar**

2019

Resumo

Atualmente, a diabetes *mellitus* é considerada uma das doenças não transmissíveis mais comuns a nível mundial. É identificada como uma das principais causas de morte dos países desenvolvidos e constitui um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. A predisposição genética associada, a adoção de um estilo de vida pouco saudável, aliados a um aumento da esperança média de vida da população, parecem ser fatores que contribuem para a incidência e prevalência desta patologia.

A presente monografia tem como objetivo sistematizar a informação científica existente até ao momento acerca da diabetes e do metabolismo ósseo, estabelecendo uma possível relação de causalidade entre ambas com o possível aumento do risco de fratura óssea.

Estudos mais recentes sugerem que as complicações decorrentes da diabetes e de alguns fármacos utilizados no seu tratamento, podem contribuir para um aumento do risco de fratura óssea, que se verifica tanto na diabetes *mellitus* tipo 1 como na diabetes *mellitus* tipo 2. Este risco acrescido deve-se não só a alterações na microestrutura óssea, resultantes de mecanismos fisiopatológicos da doença, como também a outras complicações que possam surgir com a progressão da doença.

A prevalência global das complicações macro e microvasculares associadas à diabetes tem vindo a aumentar em grande proporção. Por sua vez, estas alterações nos vasos de pequeno calibre, levam a retinopatias, neuropatias e sobretudo nefropatias diabéticas. Estas últimas fazem da diabetes uma das principais causas do desenvolvimento de Insuficiência Renal Crónica. Consequentemente, as anormalidades ósseas associadas a esta patologia aumentam significativamente a mortalidade dos doentes com diabetes.

Assim, embora estas alterações metabólicas pareçam interferir na arquitetura óssea e no processo de remodelação óssea, é ainda controverso o seu contributo para o aumento do risco de fratura nos doentes diabéticos. Por esta razão, têm sido realizados cada vez mais estudos que pretendem evidenciar o potencial impacto negativo desta doença e outros fatores associados no tecido ósseo.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*; Antidiabéticos orais; Risco de fratura; Doença Renal Crónica

Abstract

Nowadays, diabetes *mellitus* is one of the most common non-communicable diseases worldwide. It is one of the main causes of death in developed countries and it is one of the biggest challenges of public health in the XXI century. Genetic predisposition and unhealthy lifestyle, along with an increase of the population's life expectancy, seem to be factors that contribute to the occurrence and prevalence of this disease.

The present monograph aims to provide a systematic scientific review existing hitherto about diabetes and bone metabolism, establishing a link between both and the possible increase of bone fracture risk.

Recent studies suggest that the risk of bone fractures, in both type 1 and 2 diabetes *mellitus*, is caused by complications of diabetes and by medicines used in its treatment. This increased risk is due not only to changes in bone microstructure, resulting from pathophysiological mechanisms of the disease, but also to other complications that can happen with the progression of the disease.

The global prevalence of macro and microvascular complications associated with diabetes has been increasing in great dimensions. These changes in small caliber vessels lead to retinopathies, neuropathies and diabetic nephropathies, with the latter being one of the main causes of Chronic Kidney Disease. Therefore, bone abnormalities associated with this disease increase significantly the mortality of the patients with this disease.

Thus, although these metabolic changes seem to interfere in bone architecture and in the process of bone remodeling, it is still controversial its contribution to the increase of bone fracture risk in diabetic patients. Therefore, there has been conducted several studies that aim to demonstrate the potential negative impact of this disease and other factors associated with bone tissue.

Keywords: Diabetes *mellitus*; Oral antidiabetic agents; Fracture risk; Chronic kidney disease;

Agradecimentos

Com esta monografia, concluo o meu percurso académico enquanto estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Foi um percurso desafiante mas, sem dúvida, gratificante.

Quero agradecer, primeiramente, à Professora Doutora Maria Cristina Marques pela disponibilidade e acessibilidade prestadas na orientação desta monografia.

Aos meus pais, António e Dina, um obrigada pelo carinho e por terem sido o meu pilar e conforto nos momentos menos bons ao longo de todo o curso. À minha irmã, por ser a minha eterna companheira das brincadeiras. Aos meus avós, por todos os ensinamentos transmitidos e por fazerem o (im)possível para que me vejam sempre feliz.

À minha equipa de chefia dos Escoteiros de Queluz, pela amizade, apoio e motivação constantes para dar o melhor de mim em tudo o que faço. A todos os jovens deste grupo, em geral, que celebraram as minhas vitórias ao longo deste caminho e que constituem a minha segunda família.

Às exploradoras da natureza, Inês, Joana e Rita, por serem as minhas amigas e confidentes de sempre, com quem partilhei e continuo a partilhar momentos inesquecíveis.

À Joana Oliveira, por ser a melhor amiga que me acompanha nas viagens e novas experiências há tantos anos. Por todo o apoio nos bons e maus momentos.

Ao *La Famiglia*, pela diversão garantida e partilha de momentos tão especiais.

Aos meus amigos da faculdade, em especial ao Filipe, à Rita e à Patrícia por terem tornado todo este percurso mais fácil. À Carla, por todas as gargalhadas soltas nos momentos de pressão.

A todos os outros que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta monografia.

Marta Alves Anselmo,

15 de novembro de 2019

Abreviaturas

ADOPT – *A Diabetes Outcome Progression Trial*

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

ALP – Fosfatase alcalina

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DMO – Densidade Mineral óssea

DPP- 4 – Dipeptidil peptidase-4

FGF-23 – Fator de crescimento fibroblástico 23

FO – Fratura óssea

GLP-1 – *Glucagon- like peptide 1*

GIP – *Gastric inhibitory polypeptide*

HbA1c – Hemoglobina glicada

HPTS – Hiperparatireoidismo secundário

IRC – Insuficiência Renal Crônica

MTF – Metformina

P – Fósforo

PGA – Produtos finais de glicosilação avançada

TZD – Tiazolidinedionas

OMS – Organização Mundial de Saúde

SU – Sulfonilureias

VD – Vitamina D

Índice

1	Introdução.....	8
2	Métodos.....	9
3	Diabetes <i>mellitus</i>	10
3.1	Epidemiologia	10
3.2	Critérios de diagnóstico.....	11
3.3	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	12
3.3.1	Caracterização	12
3.3.2	Terapêutica da Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	12
3.4	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	13
3.4.1	Caracterização	13
3.4.2	Terapêutica da Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	13
4	Osso.....	15
4.1	Metabolismo ósseo.....	15
4.1.1	Fósforo e cálcio	15
4.1.2	Vitamina D.....	16
4.1.3	Fator de crescimento fibroblástico 23	16
4.1.4	PTH	16
5	Diabetes e risco de fratura óssea	18
5.1	Hiperglicémia	19
5.2	Antidiabéticos e saúde óssea	19
5.2.1	Metformina.....	19
5.2.2	Sulfonilureias	20
5.2.3	Tiazolidinedionas	21
5.2.4	Miméticos das incretinas.....	Erro! Marcador não definido.
5.2.4.1	Agonistas do recetor GLP-1 e GIP	21
5.2.5	Inibidores da dipeptidil peptidase 4.....	22
5.2.6	Inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2.....	23
5.2.7	Insulina	23
5.3	Insuficiência Renal na Diabetes	24
5.3.1	Distúrbio do Metabolismo Mineral e Ósseo associado a IRC	24
5.3.1.1	Hiperfosfatémia.....	25
5.3.1.2	Vitamina D	25
5.3.1.3	Hormona paratiróide.....	26
5.3.1.4	Fator de crescimento fibroblástico 23	26
6	Discussão e Conclusões	27
7	Referências Bibliográficas	29

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Critérios para diagnóstico da DM (adaptado de (13)).....	11
--	----

Índice de Figuras:

Figura 1: <i>Feedback</i> endócrino do metabolismo mineral (adaptado de (43))	17
Figura 2: Fisiopatologia do risco de fratura óssea em doentes com DM2 (adaptado de (36))	18

1 Introdução

A Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica, caracterizada por deficiência na secreção e/ou ação de insulina e que resulta num estado de hiperglicémia e dislipidémia. A hiperglicémia e dislipidémia crónicas aumentam o risco de desenvolvimento de patologias cardiovasculares, retinopatia, neuropatia, nefropatia, disfunção erétil, doença do fígado gordo não alcoólico e/ou disfunção/falência de vários órgãos, nomeadamente do rim (1,2).

A gravidade dos sintomas desta doença depende da duração e do tipo de diabetes. Dos vários sintomas que surgem com o seu desenvolvimento, destacam-se a poliúria, polidipsia e polifagia. A acetoacidose diabética, o pé diabético ou, no caso de terapêutica inadequada, a morte, são consideradas consequências graves da mesma. O risco de complicações da diabetes pode ser reduzido através do controlo da hemoglobina glicada (HbA1c), da hipertensão arterial e das concentrações de lípidos (2).

A DM é classificada, maioritariamente, em dois grupos distintos: a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Estas patologias, heterogéneas entre si, diferem tanto no mecanismo fisiopatológico como na progressão da doença. As duas classificações revelam-se de extrema importância para assegurar uma terapêutica adequada e segura, embora nem sempre seja fácil a sua distinção (3).

Relativamente ao tratamento da doença, a terapêutica é realizada através de modificações no estilo de vida e/ou terapêutica específica. Contrariamente a alguns doentes com DM2, que apenas necessitam de iniciar terapêutica caso não se verifique o controlo da glicémia, os indivíduos com DM1 necessitam de insulino-terapia (2).

Recentemente, a evidência crescente tem vindo a mostrar a interação que ocorre entre os níveis de glucose plasmática e o metabolismo ósseo, revelando mecanismos pelos quais a fragilidade óssea possa ser desenvolvida em doentes diabéticos (4).

2 Métodos

No decorrer da identificação de estudos para esta monografia, realizou-se uma revisão da literatura através de uma abrangente pesquisa bibliográfica na área da saúde.

A pesquisa das fontes foi realizada através da consulta de bases de dados eletrônicas como o *PubMed*, *Google Scholar* e Biblioteca do conhecimento *online (B-on)*. Esta recolha de informação teve início em março de 2019 e término em agosto de 2019.

Para realizar a presente monografia, foram reunidos 95 artigos científicos, publicados em revistas com arbitragem científica internacional. Foram utilizados alguns artigos escritos em língua portuguesa, francesa e principalmente inglesa. Foi também dada preferência a revisões sistemáticas da literatura para uma compreensão mais integrativa.

3 Diabetes *mellitus*

3.1 Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a diabetes como uma epidemia mundial, caracterizando-a como um dos problemas de saúde mais desafiantes do século XXI (5). Ao longo dos últimos 20 anos, tem-se assistido a um aumento crescente do número de estudos que descrevem a epidemiologia desta doença (6).

Portugal é um dos países com maior taxa de prevalência da diabetes, tendo sido evidente o aumento acentuado de novos casos diagnosticados nos últimos 4 anos. A última estimativa da OMS prevê que, em 2030, o número de doentes diabéticos será de aproximadamente 366 milhões. Esta estimativa, realizada em 2004, corresponde a um aumento de 195 milhões de indivíduos, relativamente à previsão de 2000. No entanto, tendo em conta a crescente prevalência de obesidade, é muito provável que estes valores estejam subestimados quanto à prevalência futura da diabetes (7).

Segundo dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, referentes ao ano de 2015, mais de um quarto da população com idades compreendidas entre os 60 e os 79 anos tem diabetes em Portugal. Para além disso, a prevalência da DM tem vindo a aumentar com a idade (idade média de início da DM2 é de 42.5 anos). Este número poderá estar relacionado com o consumo elevado de açúcar, baixa atividade física, suscetibilidade genética e estilo de vida (8). Verificou-se ainda uma diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à prevalência da diabetes entre os dois géneros: nos homens a percentagem é superior (15,9%), comparativamente à das mulheres (10,9%) (9).

A diabetes comporta custos significativos: dados do mesmo ano refletem o crescimento exponencial do custo dos medicamentos para a diabetes *mellitus*. Este assumiu uma importância significativa no crescimento efetivo do consumo, quantificado como número de embalagens de medicamentos vendidas e que se traduziu em mais 66%, comparativamente a 2006. Desta forma, assumindo os valores apresentados pela *International Diabetes Federation* (IDF) para o custo médio dos doentes diabéticos em Portugal, a patologia em questão representou um custo de 1936 milhões de euros (equivalente a 12% das despesas em saúde) para todos os indivíduos diabéticos, com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (9).

3.2 Critérios de diagnóstico

De acordo com a Direção Geral de Saúde e os consensos internacionais da *American Diabetes Association* (ADA), o diagnóstico da diabetes é realizado de acordo com parâmetros e valores para plasma venoso específicos: glicémia em jejum, prova de tolerância oral à glucose e/ou HbA1c (**Tabela 1**) (10,11). Este último consiste num importante marcador biológico, com aplicação clínica e patológica. Embora muito específico, o teste da HbA1c é menos sensível que o critério tradicional da glucose para o diagnóstico da doença (11). Os valores de HbA1c representam o controlo glicémico médio referente aos últimos 2-3 meses. Este parâmetro é responsável pelos níveis de glucose no sangue pré e pós-prandial (12).

Tabela 1: Critérios para diagnóstico da DM (adaptado de (13))

a) Glicémia em jejum ≥ 126 mg/dL ou b) Sintomas clássicos + glicémia ocasional ≥ 200 mg/dL
OU
c) Glicémia ≥ 200 mg/dL às 2 horas, na prova de tolerância à glucose oral com 75g de glucose
OU
d) HbA1c $\geq 6,5\%$

3.3 Diabetes *mellitus* tipo 1

3.3.1 Caracterização

A DM1, também conhecida como diabetes insulino-dependente, afeta cerca de 80% das crianças e adolescentes. Embora alguns tipos de DM1 não tenham etiologia conhecida, esta patologia ocorre principalmente devido a fatores genéticos, caracterizando-se pela destruição autoimune das células β dos ilhéus pancreáticos (3,14,15).

Associada ao aparecimento precoce de autoanticorpos, estes não parecem ter caráter patogénico. Contudo, são utilizados como biomarcadores do desenvolvimento da autoimunidade (16).

Embora a suscetibilidade genética seja importante, não é suficiente para que seja considerada a existência de uma relação de causalidade com a DM1. Fatores ambientais poderão também ter um papel fulcral na progressão da doença, possivelmente devido aos novos padrões de vida que reduziram a exposição a microorganismos e conduziram ao aumento da autoimunidade. Apesar de não estar comprovada nenhuma associação entre esta doença e os fatores ambientais, estudos de caso-controlo começam a mostrar associações não só com infeções virais mas também com fatores intrauterinos e nutricionais, tais como o aleitamento materno exclusivo e a introdução tardia do leite de vaca na alimentação. Alguns estudos genéticos estabelecem também uma associação com a deficiência em vitamina D (VD) (17).

3.3.2 Terapêutica da Diabetes *mellitus* tipo 1

A principal terapêutica para indivíduos com diabetes tipo 1 consiste na administração de insulina, uma vez que este tipo de patologia caracteriza-se por ausência de produção de insulina. A insulino-terapia confere grande vantagem pela possibilidade de individualização posológica, dependendo das necessidades de cada doente. Assim, começaram a surgir no mercado novas insulinas com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas: diferentes tipos de insulina que se diferenciam consoante o tipo de ação no organismo (insulinas de ação-rápida, intermédia e lenta) (18). A dose de insulina a iniciar baseia-se no peso do indivíduo (0,4-1,0 U/kg/dia), sendo metade do fármaco administrado como insulina basal e a outra metade distribuída pelas refeições, ao longo do dia (19).

3.4 Diabetes *mellitus* tipo 2

3.4.1 Caracterização

A DM2, comumente designada por diabetes insulino-resistente, é considerada o tipo de diabetes mais comum. Identifica-se como uma doença multifactorial pois é condicionada por fatores genéticos e ambientais (20). O risco do desenvolvimento desta patologia aumenta com a idade, obesidade e decréscimo da atividade física (3).

Trata-se de uma patologia caracterizada por hiperglicémia e metabolismo lipídico alterado e ocorre devido à incapacidade de secreção de insulina adequada, a partir das células β pancreáticas, ou da sua utilização eficaz (21).

O aumento da frequência de crianças, adolescentes e jovens adultos com DM2 tem sido motivo de preocupação crescente por parte da comunidade científica. Embora seja conhecida a importância dos fatores de risco tradicionais para esta doença (estilo de vida, fatores genéticos e fatores comportamentais), a contribuição dos mecanismos epigenéticos e a influência do ambiente intra-uterino têm também sido alvo de investigação (22).

Apesar das variações genéticas fornecerem informações importantes acerca das vias biológicas e patogénese da diabetes, não são fontes de previsão da mesma. O desafio será comprovar a interação ambiente - fator genético que parece ter relação com o risco de desenvolvimento da DM2 (23).

3.4.2 Terapêutica da Diabetes *mellitus* tipo 2

Relativamente à terapêutica da DM2, a metformina (MTF), pertencente ao grupo farmacológico das biguanidas, é recomendada como tratamento farmacológico de 1ª linha em indivíduos com DM2 (10). No entanto, esta pode ser utilizada em associação com outros antidiabéticos, tais como sulfonilureias (SU), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e insulina (24). Este fármaco é bem tolerado pela maioria dos indivíduos e é amplamente utilizado devido ao seu baixo risco de hipoglicémia e de aumento de peso. Para além disso, a MTF está associada a um decréscimo dos níveis de insulina e melhoria do controlo glicémico (25). Ainda assim, o seu mecanismo de ação permanece por esclarecer (26).

Por sua vez, as SU são utilizadas há mais de 40 anos na diabetes clínica e classificam-se em 1ª geração e 2ª geração. O mecanismo de ação destas moléculas baseia-se no aumento da

libertação de insulina por parte das células β pancreáticas, independente da concentração de glucose, o que envolve um risco elevado de eventos hipoglicémicos. Porém, este risco é atenuado se o fármaco for utilizado em combinação com a MTF ou se for uma SU de segunda geração mais pancreato-seletiva. As SU são também opção de tratamento para o doente, quando se torna necessária a utilização de um coadjuvante para a MTF, idealmente sem doença cardiovascular estabelecida (3,27).

Para além dos antidiabéticos orais acima referidos, surgiram outras duas novas classes: os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT-2) e outra classe cuja ação está baseada no efeito das incretinas: *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e os inibidores da DPP-4. Do grupo dos inibidores do SGLT-2, fazem parte a canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. São indicados para a DM2 como monoterapia ou em associação com outros fármacos e promovem a redução da glicose independente da insulina e bloqueiam a reabsorção desta no túbulo renal proximal, inibindo a SGLT-2 (28). Apesar de estar associada a um aumento de infeções do trato urinário e infeções fúngicas genitais (29), é um grupo farmacoterapêutico utilizado quando os valores glicémicos individuais não são alcançados através de tratamento com MTF e haja doença cardiovascular estabelecida, simultaneamente. Em suma, a terapêutica é iniciada quando há benefício comprovado na redução do risco da doença cardiovascular ou na existência de contraindicação para o fármaco definido como 1ª linha (30).

Por sua vez, os inibidores da DPP- 4 constituem uma classe recente de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação consiste na estabilização do GLP-1 endógeno através da inibição da enzima que o degrada, a DPP - 4. Deste grupo fazem parte a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina. Podem ser utilizados em monoterapia ou em associação com a MTF, SU ou TZD (31).

À medida que a DM2 progride, a produção de insulina vai diminuindo e pode ser também necessário recorrer a tratamento adicional com insulina (32).

4 Osso

4.1 Metabolismo ósseo

O osso é um tecido metabolicamente muito ativo e em contínuo equilíbrio dinâmico, através de um processo de remodelação e renovação. Este mecanismo fisiológico decorre mediante dois processos distintos mas acoplados: a formação e a reabsorção óssea. Para além deste tecido apresentar colagénio e hidroxiapatite na sua constituição, que conferem força e dureza, o tecido ósseo é também um reservatório de cálcio, fósforo (P), zinco e estrôncio, entre outros minerais (33).

O processo de formação óssea, mediado pelos osteoblastos, tem uma duração que varia entre os 3 a 5 meses e é independente da reabsorção óssea. Por sua vez, esta última é iniciada pelos osteoclastos que, ao ligarem-se à superfície óssea, secretam ácido e enzimas hidrolíticas que estimulam a reabsorção do osso, libertando conteúdo mineral e fragmentos de colagénio (4).

De entre as várias alterações já bem conhecidas da DM, também a microestrutura e as propriedades minerais ósseas sofrem modificações significativas que são responsáveis pelo aumento da fragilidade óssea. O risco de fratura óssea (FO) é significativamente superior nos indivíduos com DM1 e DM2 e constitui um fator de risco para a morbilidade (34).

Alguns marcadores bioquímicos de formação óssea, tais como P1NP, fosfatase alcalina e osteocalcina, apresentam concentrações diminuídas em indivíduos diabéticos (35).

Embora a densidade mineral óssea (DMO) na DM1 seja mais reduzida que na DM2, não é fator suficiente para explicar o risco de FO observado em alguns estudos (36). Apesar da DMO não permitir justificar esta diferença no risco de FO, a quantidade óssea poderá ser um bom indicativo (4).

Assim, são vários os fatores que podem influenciar o risco de FO na diabetes, entre os quais se destaca a medicação antidiabética e a doença renal (37).

4.1.1 Fósforo e cálcio

O P e o cálcio têm um papel central na fisiologia celular e regulação metabólica, sendo por isso necessária a manutenção da homeostase destes dois iões (35).

A movimentação de cálcio entre o fluido extracelular e o osso, trato gastrointestinal e rim, permite a regulação das concentrações sanguíneas do cálcio. Quando estas são baixas, o processo de reabsorção óssea aumenta e ocorre um aumento na libertação do cálcio do tecido

ósseo para o sangue, sendo este removido pelos osteoblastos para construção do novo tecido ósseo. Desta forma, ocorre um aumento do movimento do cálcio para a corrente sanguínea. Por sua vez, verifica-se o processo contrário quando as concentrações sanguíneas de cálcio são muito elevadas, aumentando assim a formação óssea. Concluindo, alterações na homeostase óssea conduzem a um aumento da fragilidade do osso. No que diz respeito ao P, são ativados os mesmos mecanismos que no cálcio (38).

4.1.2 Vitamina D

A VD tem como funções endócrinas a preservação do cálcio e a homeostase do cálcio e P, aumentando as concentrações séricas dos mesmos, através da absorção intestinal. Por esta razão, a VD desempenha um papel crucial no processo de formação e mineralização ósseas, prevenção e tratamento de raquitismo e osteomalácia (36).

A vitamina D3 é sintetizada pelas células epiteliais da pele, enquanto que a vitamina D2 é adquirida na dieta, a partir de fontes vegetais. Ambas são convertidas em calcitriol [$1\alpha, 25(OH)_2D_3$], que constitui a forma ativa desta vitamina. Por sua vez, esta vai estimular a formação óssea (39).

4.1.3 Fator de crescimento fibroblástico 23

O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23), predominantemente secretado pelos osteócitos e osteoblastos, assume um papel fulcral na regulação da homeostase do P, no metabolismo da VD e na secreção da PTH (40). O FGF-23 é responsável por inibir a reabsorção renal de fosfato, o que leva a um balanço negativo de P. Para além disto, reduz os níveis circulantes de calcitriol (ao suprimir a PTH), inibindo a enzima 1α –hidroxilase renal. A sua função é exercida pela ligação a um dos seus recetores, através da atuação de cofatores como a proteína *Klotho* (altamente expressa no rim e nas glândulas paratiroideias) (41).

Alguns estudos sugerem que a ausência desta hormona resulta numa mineralização óssea prejudicada, independentemente dos níveis adequados de P, cálcio e VD (42).

4.1.4 PTH

A glândula da paratiróide, secretora da hormona paratiróide (PTH), é identificada como o principal órgão envolvido no metabolismo fosfocálcico. A PTH estimula a atividade e

proliferação osteoclástica (aumento da reabsorção óssea). Através da enzima 1α –hidroxilase, estimula também a ativação da vitamina D ($1\alpha, 25(OH)_2D_3$) (43).

A relação desta hormona com o FGF-23 é complexa e ainda permanece por esclarecer. Contudo, sabe-se que o FGF-23 é responsável por diminuir os níveis séricos da PTH e esta, por sua vez, aumenta os níveis séricos de FGF-23, representando um *loop* clássico de feedback endócrino (**Figura 1**) (44).

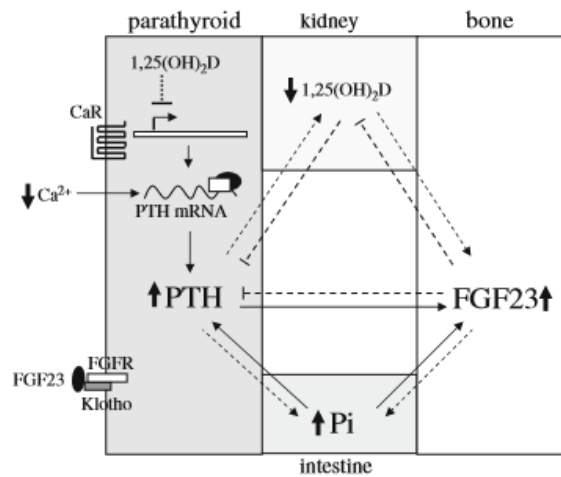


Figura 1: *Feedback* endócrino do metabolismo mineral (adaptado de (44))

5 Diabetes e risco de fratura óssea

Um dos problemas de saúde dos doentes diabéticos está relacionado com o risco acrescido de fratura óssea por fragilidade (FO). A fisiopatologia do aumento da fragilidade óssea é complexa e atualmente é objeto de intensa investigação, diferindo entre a DM1 e a DM2 (46).

No caso dos indivíduos com DM1, os contínuos desenvolvimentos na indústria farmacêutica permitiram aumentar a esperança média de vida e, consequentemente, o número de indivíduos que vive até mais tarde é maior. Doentes com esta patologia apresentam o dobro do risco de ocorrência de FO e cerca de 5 vezes maior risco de fratura da anca, comparativamente a indivíduos que não tenham diabetes (47). A DM1 caracteriza-se por pequenos défices na DMO, que parecem ser parcialmente responsáveis pelo aumento do risco de FO (48).

Por sua vez, a DM2 está associada a excesso de peso e elevada DMO, fatores que estão relacionados com o baixo risco de FO nos indivíduos normoglicémicos. Contudo, indivíduos com DM2 apresentam um risco aumentado de fratura da anca, que se verifica tanto no sexo masculino como no sexo feminino (49). Assim, torna-se importante identificar e modificar fatores de risco associados a fraturas (**Figura 2**).

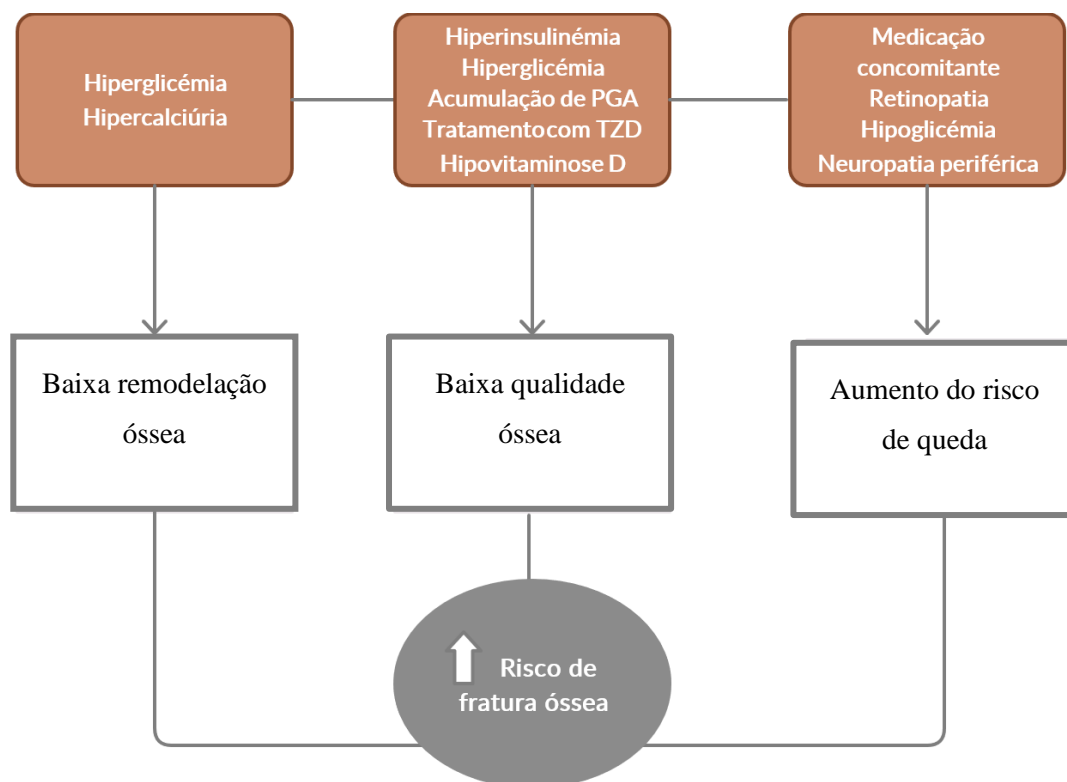


Figura 2: Fisiopatologia do risco de fratura óssea em doentes com DM2 (adaptado de (36))

5.1 Hiperglicemia

Concentrações elevadas de glicose aumentam a glicosilação das proteínas (glicosilação não enzimática), através da acumulação de produtos finais de glicosilação avançada (PGA), dos quais se destaca a pentosidina (50). Vários estudos sugerem o papel dos PGA na patogênese da osteoporose em doentes com DM2, tendo-se verificado que níveis elevados dos mesmos nestes doentes, aumentam o risco de desenvolvimento de osteoporose (51). Por sua vez, estes provocam uma diminuição na capacidade de deformação do osso (52) e diminuem o processo de reabsorção do tecido ósseo (53).

A hiperglicemia promove também o aumento de espécies reativas, aumentando o stress oxidativo e atenuando a osteoblastogénese (51). Assim, os PGA poderão também contribuir para a degradação das propriedades mecânicas do tecido ósseo. Com o envelhecimento, a concentração de pentosidina aumenta e a DMO diminui, o que favorece o aumento de risco de fratura. Em resumo, a acumulação dos PGA na matriz óssea provoca alteração das propriedades biomecânicas do osso e aumenta a rigidez do mesmo, resultando numa má qualidade óssea (53).

5.2 Antidiabéticos e saúde óssea

Uma terapêutica antidiabética é fulcral para que se consiga um bom controlo glicémico e, assim, reduzir o risco de complicações decorrentes desta patologia. São várias as estratégias terapêuticas disponíveis para melhor controlar a diabetes mas estas podem influenciar, positiva ou negativamente, o metabolismo ósseo (37).

Embora não existam estudos prospetivos sobre os efeitos da medicação para a DM relativamente à fragilidade óssea, resultados de estudos observacionais, epidemiológicos e ensaios clínicos que estudam os efeitos adversos têm vindo a fornecer informação relevante acerca de potenciais efeitos desses fármacos no risco de fratura (54).

5.2.1 Metformina

Atualmente, os efeitos da MTF são considerados neutros para o osso humano, uma vez que não existe correlação entre o uso destes antidiabéticos orais e a incidência de fraturas (55).

Contudo, a evidência experimental tem sugerido que a MTF poderá ter um efeito benéfico para o tecido ósseo. Nas células hematopoiéticas, este fármaco parece ter a capacidade de diminuir o desenvolvimento osteoclástico e de prevenir uma resposta pró-inflamatória dos macrófagos, face aos PGA. Assim, a sinalização dos recetores dos produtos de glicosilação avançada diminui, bem como o suporte da medula óssea para reabsorção (56).

Estudos observacionais demonstraram que indivíduos diabéticos que realizaram uma terapêutica com MTF, apresentaram um risco diminuído de FO (57).

O papel da MTF na diferenciação osteoblástica é ainda pouco esclarecido. Num estudo pré-clínico que teve como objetivo avaliar o efeito da MTF nesse processo fisiológico, verificou-se que este fármaco favoreceu o aumento da expressão de marcadores considerados iniciais no processo de diferenciação dos osteoblastos, nomeadamente a fosfatase alcalina (ALP), a osteocalcina e a sialoproteína óssea. Os resultados sugerem que a concentração de MTF regula positivamente a diferenciação osteoblástica, ativando o fator de transcrição *Runx2*, através da cascata reguladora AMPK/USF-1/ SHP (58).

Um estudo *in vitro* avaliou os efeitos progressivos da MTF nos distúrbios metabólicos minerais, concluindo que este fármaco tem também a capacidade de retardar significativamente a evolução da Insuficiência Renal Crônica (IRC). A prevenção da calcificação vascular ocorre devido à preservação da função renal que permitiu uma homeostase mineral intacta (59).

5.2.2 Sulfonilureias

Na maioria dos ensaios realizados, as SU têm sido utilizadas como grupos de controlo, a fim de ser estudada a influência das outras classes terapêuticas sobre o metabolismo ósseo. Por esta razão, são poucos os estudos que descrevem os efeitos das SU neste tecido metabolicamente ativo. Para além disso, a dificuldade em distinguir entre uma fratura provocada por fragilidade e uma fratura com origem traumática, é identificada como a grande limitação destes estudos (60).

Os resultados de um estudo caso-controlo, com o objetivo de caracterizar o risco de FO com diferentes antidiabéticos, reportou o aumento do risco de FO com a administração de insulina ou com uma associação de MTF + SU. Todavia, o mesmo não se verificou com SU em monoterapia ou em combinação com outros fármacos capazes de reduzir os níveis de glicose. Estas observações poderão ser relevantes na prática clínica, pelo que o risco de fratura deve ser um fator a considerar, aquando do início da terapêutica com insulina em doentes com DM2 (61).

Ainda assim, apesar da reduzida evidência, os resultados dos estudos pré-clínicos realizados até ao presente, excluem o efeito direto a nível ósseo e concluem que as SU não são responsáveis pelo aumento do risco de FO. Desta forma, este grupo farmacoterapêutico é considerado opção segura para tratamento da DM (60).

5.2.3 Tiazolidinedionas

Vários estudos têm demonstrado que as tiazolidinedionas (TZD) afetam negativamente a saúde óssea. Estudos pré-clínicos concluíram que as TZD inibem a diferenciação dos osteoblastos e estimulam a diferenciação dos osteoclastos (62). Contudo, não está ainda bem esclarecido o processo responsável pelo decréscimo da formação óssea (57). A terapêutica oral desta classe farmacoterapêutica está associada a uma diminuição da concentração de testosterona e estrogénio, o que pode contribuir para o aumento do risco de quedas e FO (63).

Para além disso, um número significativo de estudos observacionais destacou a redução da DMO associada a um tratamento com TZD. É o caso do estudo coorte “*the Health, Aging and Body Composition*” que reportou o decréscimo da DMO em mulheres tratadas com TZD, após um seguimento terapêutico de 4 anos. O mesmo não se verificou nos indivíduos do sexo masculino (64). Embora os efeitos tenham sido evidentes no sexo feminino, são necessários mais estudos que possam fornecer conclusões acerca da diferença de resposta em ambos os sexos, face a uma terapêutica com glitazonas (65).

Reforçando esta evidência, um estudo coorte observacional “*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*” (ACCORD), que teve como objetivo investigar os efeitos da utilização e descontinuação das TZD na saúde óssea, concluiu que este grupo farmacoterapêutico está associado a um aumento do risco de fratura nas mulheres diabéticas com elevado risco de doença cardiovascular. Contrariamente a este resultado, o mesmo não se verificou nos indivíduos do sexo masculino. A descontinuação da toma de TZD atenuou, gradualmente, os efeitos de fratura, permitindo concluir que estes poderão ser reversíveis (63).

Embora haja limitações, a evidência dos estudos que foram publicados até ao presente, indicam que este grupo terapêutico deverá ser evitado em indivíduos diabéticos que apresentem fragilidade óssea (66).

5.2.4 Agonistas do recetor GLP-1 e GIP

Estudos demonstraram que a GLP-1 interage diretamente com as células osteoblásticas. A ligação da GLP-1 ao seu recetor provoca o aumento da osteocalcina e da expressão de osteoprotegerina. Consequentemente, diminui a expressão do fator *Runx2*, promove-se a proliferação dos osteoblastos e ocorre inibição da apoptose. O recetor de GLP-1 é expresso na superfície dos osteócitos e reduz a expressão de esclerostina, proteína conhecida por inibir a

atividade osteoblástica e estimular a atividade catabólica no osso (67). Estes resultados foram reforçados num estudo animal, no qual se verificou que a GLP-1 aumentou significativamente o número de osteoblastos, bem como os níveis de colagénio do tipo I em ratos com osteoporose (68).

Os recetores dos GIP estão presentes nas células ósseas, incluindo osteoblastos e osteócitos, o que reforça o potencial papel das incretinas na modulação deste tecido. Assim, os investigadores concluíram que linhas celulares humanas semelhantes a osteoblastos desencadearam uma resposta fisiológica, face à estimulação de GIP. Este mecanismo resultou num aumento dos níveis intracelulares de cálcio, da concentração de adenosina monofosfato cíclica (AMPC), de fosfatase alcalina e da expressão de colagénio do tipo I (69). Desta forma, os GIP poderão ter um efeito anabólico no osso, protegendo os osteoblastos da apoptose (70).

5.2.5 Inibidores da dipeptidil peptidase 4

Uma vez que o efeito farmacológico dos inibidores de DPP-4 consiste no prolongamento da ação de GLP-1, assume-se que o seu efeito no osso é semelhante ao de GLP-1 (54).

Relativamente a este grupo farmacológico, a sitagliptina foi o único fármaco que mostrou potencial terapêutico na doença metabólica óssea. A utilização deste fármaco conduz a um aumento da concentração de vitamina D, através de diferentes mecanismos. Por sua vez, esta vitamina e os seus metabolitos, com especial destaque para o calcitriol, regula a concentração de cálcio e fosfato na corrente sanguínea, promovendo o crescimento e a remodelação óssea (71,72).

Num estudo animal, verificou-se uma diminuição significativa na DMO das vértebras lombares de ratinhos adultos não diabéticos, com o aumento da dose deste fármaco. Contudo, é necessária mais investigação acerca desta classe e que considere a dose como variável no estudo (73).

Segundo os resultados de um estudo que teve como objetivo investigar os efeitos dos inibidores da DPP – 4 no indivíduo diabético, a vildagliptina tem a capacidade de diminuir a perda óssea induzida pelas TZD. Para além disto, verificou-se que a terapêutica baseada numa combinação de inibidores de DPP-4 e TZD minimizou a perda óssea e o risco de fratura em doentes com DM2, tratados com TZD (74).

Concluindo, os inibidores de DPP – 4, com especial destaque para a sitagliptina, poderão ser eficazes na redução do risco de fratura e no tratamento da osteoporose, melhorando a qualidade

óssea. Por sua vez, a utilização de fármacos como a vildagliptina e a saxagliptina nesta patologia é ainda controversa (72).

5.2.6 Inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2

Recentemente, os inibidores do SGLT-2 têm sido investigados pelo seu potencial efeito negativo no tecido ósseo. A sua utilização na terapêutica da diabetes está associada a alterações a nível da homeostase do cálcio e P ou a efeitos diretos que possam estar envolvidos na remodelação óssea devido à dependência do metabolismo da glucose (46).

Um estudo clínico que pretendeu avaliar o efeito da terapêutica com dapagliflozina, em doentes diabéticos, reportou pela primeira vez um aumento da incidência de fraturas ósseas nestes doentes com insuficiência renal moderada. Assim, verificou-se a existência de fraturas ósseas em 9,4% dos diabéticos tratados com este fármaco, em comparação com uma ausência de fraturas registadas nos doentes tratados com placebo (75).

Outro estudo realizado em indivíduos diabéticos, com idades compreendidas entre os 55 e os 80 anos, pretendeu avaliar o tratamento com canagliflozina. Os resultados reportaram a aceleração da perda de densidade mineral óssea total do quadril, comparativamente ao placebo. Apesar dos resultados recentes, serão necessários mais estudos para que se possa concluir acerca do efeito desta classe terapêutica no osso (76).

5.2.7 Insulina

Estudos sugerem que a insulina, que atua no tecido ósseo através de recetores de insulina expressos por osteoblastos (32), pode estimular a diferenciação e proliferação dos osteoblastos, favorecendo a formação óssea (78,79). Paralelamente, o défice de insulina observado na DM1, parece afetar a função dos osteoblastos com redução dos marcadores séricos de formação óssea (80).

Contudo, os estudos realizados até ao momento, acerca dos potenciais efeitos da administração de insulina no osso, geram ainda controvérsia. Embora alguns estudos reportem este efeito positivo da insulina no metabolismo ósseo, o oposto também se verifica. Alguns resultados demonstraram uma estabilização da glicémia, não tendo sido verificada uma melhoria da massa óssea trabecular. Por sua vez, a massa óssea cortical aumentou, o que sugere efeitos específicos da insulina no local (81,82). Adicionalmente, o uso de insulina parece estar associado a um risco significativamente elevado de fraturas osteoporóticas nos indivíduos com DM2 em estadios inicial, embora não tenham sido registadas diferenças nos diferentes tipos de insulina

administrados. Estes dados sugerem que o possível aumento de risco de FO, associado à administração de insulina, deve ser tido em consideração no processo de decisão sobre a abordagem terapêutica (83).

O aumento do risco de FO poderá também ser explicado pela taxa elevada de quedas, consequência de eventos hipoglicémicos. Importa salientar que indivíduos tratados com insulina poderão ter doença prolongada, estando assim suscetíveis ao desenvolvimento de complicações decorrentes da diabetes (82).

Em suma, é necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados que permitam a confirmação de associação entre o risco de FO e a administração de insulina (83).

5.3 Insuficiência Renal na Diabetes

O rim saudável tem um papel importante na regulação das concentrações de cálcio e P. Este evento fisiológico ocorre devido à regulação da absorção intestinal, através da conversão da VD em calcitriol, e devido à excreção tubular renal (através de um *feedback* negativo da PTH).

A prevalência global das complicações microvasculares associadas à DM tem vindo a aumentar em grande proporção. Devido a estas alterações nos vasos de pequeno calibre que ocorrem no rim, a diabetes é considerada uma das principais causas do desenvolvimento da IRC, também designada por nefropatia diabética. Esta caracteriza-se pelo aumento progressivo da microalbuminúria e pelo declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) (84,85). Clinicamente, a IRC define-se por alterações irreversíveis na estrutura e função renal, provocando um desequilíbrio na homeostase mineral do organismo (86).

5.3.1 Distúrbio do Metabolismo Mineral e Ósseo associado a IRC

Das principais alterações decorrentes da IRC, destaca-se a desregulação de cálcio, de P e da hormona paratiróide (PTH), que poderão dar origem a calcificação ectópica das artérias e a anormalidades ósseas (osteodistrofia renal). Estes distúrbios metabólicos e hormonais, característicos da doença mineral óssea, diminuem a massa e qualidade do tecido ósseo, aumentam o risco de fratura e aceleram o “envelhecimento” do mesmo, estando associados a elevada morbilidade e mortalidade (85,87).

As anormalidades ósseas, associadas à IRC, aumentam significativamente a mortalidade dos doentes com esta patologia (88). São distúrbios tipicamente classificados segundo a remodelação, mineralização e volume ósseos e manifestam-se na IRC após alguns anos de

realização de diálise. Contudo, podem ocorrer alterações subclínicas no metabolismo ósseo em estadios iniciais, geralmente assintomáticas (86,87).

5.3.1.1 Hiperfosfatemia

Durante os estadios iniciais da doença renal crônica, as concentrações sanguíneas de P permanecem nos valores normais (assumidos como referência) (86). Num estadio inicial de IRC, através do aumento da secreção de PTH, o rim sofre uma adaptação que se caracteriza pelo decréscimo da reabsorção renal tubular de P. Com a diminuição progressiva da TFG (< 30 mL/min), este mecanismo compensatório revela-se insuficiente para manter a concentração do mineral de acordo com os valores de referência. Assim, a excreção renal de fósforo atinge o seu máximo e o consequente excesso de P na dieta leva a uma situação de hiperfosfatemia. Adicionalmente, baixos níveis de $[1\alpha, 25(OH)_2D_3]$, favorecem a hiperestimulação da atividade dos osteoclastos (aumento da reabsorção óssea), levando a perda da DMO e contribuindo também para a hiperfosfatemia em doentes com IRC. A hiperfosfatemia encontra-se associada a um risco aumentado de mortalidade em doentes com IRC em fase avançada. Por esta razão, a partir do estadio III da IRC, o doente deve ser monitorizado, avaliando com frequência os valores séricos de P, através de colheita sanguínea (43).

5.3.1.2 Vitamina D

A deficiência em VD, considerada um problema de saúde pública a nível mundial, apresenta uma taxa de prevalência que varia entre os 20% e os 100% (89). Os grupos populacionais mais suscetíveis à deficiência desta vitamina incluem indivíduos de raça negra, populações que vivem a elevadas altitudes, indivíduos obesos e/ou doentes renais crónicos (90).

À medida que a IRC progride, a secreção desta vitamina diminui, resultando num estado de hiperfosfatemia e hipocalcemia. Por sua vez, ocorrerá uma hiperestimulação da secreção de PTH, levando ao desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário (HPTS). O HPTS ocorre quando a taxa de filtração glomerular atinge valores abaixo de 60 mL/min (91) e origina o desenvolvimento de doença óssea com elevada remodelação. Este mecanismo resulta no aparecimento de fraturas e deformações ósseas graves, associadas a dor (92).

Atualmente, o controlo da hiperfosfatemia através de dieta restrita e medidas farmacológicas, juntamente com a administração de análogos da VD, pode prevenir ou minimizar o desenvolvimento de HPTS (43).

Para além disto, uma deficiência em VD está associada a um processo de mineralização insuficiente, resultando num maior volume de matriz óssea não mineralizada (osteóide). Existem várias teorias que procuram explicar a elevada prevalência da diminuição desta vitamina em doentes com IRC: 1) a dieta restrita em P, aconselhada aos indivíduos com esta patologia, que tem por base alimentos menos ricos em vitamina D; 2) a maioria dos doentes renais não passam tanto tempo no exterior, pelo que estão menos expostos à luz solar e, consequentemente, a síntese de vitamina D3 diminui; 3) desenvolvimento de síndrome nefrótica, que por vezes está associado a perda urinária da proteína de ligação à VD (93).

5.3.1.3 Hormona paratiróide

Com a progressão da IRC, e à medida que a TFG vai diminuindo, os mecanismos compensatórios existentes começam a falhar e dão origem a concentrações séricas de FGF-23 elevadas. Em resposta a esta situação, as glândulas da paratiróide aumentam a secreção da PTH, levando a um decréscimo da concentração da proteína transportadora de fosfato dependente de sódio do tipo 2a e 2c (*Npt2a* e *Npt2c*) no túbulo proximal. Contudo, numa situação de IRC, os níveis elevados de PTH não irão aumentar a excreção de fósforo nem aumentar a concentração de vitamina D, uma vez que a hiperfosfatémia promove resistência óssea à PTH (94).

5.3.1.4 Fator de crescimento fibroblástico 23

Na IRC, ocorre decréscimo da excreção urinária de P e consequente retenção deste mesmo ião, o que induz a síntese e secreção de FGF-23. Assim, os níveis de FGF-23 estão significativamente elevados nesta condição patológica. Estes níveis elevados de FGF-23 estão associados a progressão para doença renal em fase terminal, doença cardiovascular e morte. Apesar do mecanismo que provoca o aumento dos níveis séricos deste fator não estar bem esclarecido, pensa-se que poderá ser uma resposta precoce face à retenção de P, melhorando a *clearance* renal e prevenindo a hiperfosfatémia (95).

Embora os níveis de FGF-23 e da PTH estejam elevados na IRC, apenas a PTH exerce a sua função, aumentando a expressão de FGF-23 (95). Contrariamente a esta hormona, o FGF-23 não consegue suprimir a síntese e secreção da PTH (44).

6 Discussão e Conclusões

A Diabetes *Mellitus* é, atualmente, um problema de saúde pública a nível mundial que apresenta repercussões na vida dos doentes e envolve elevados custos sócio-económicos. Uma vez que o aumento da esperança média de vida é uma realidade cada vez maior, é expectável que ocorra um aumento da incidência desta patologia, maioritariamente numa população de faixa etária mais avançada.

A doença óssea, com origem na diabetes *mellitus*, caracteriza-se como uma patologia complexa, marcada pelo aumento do risco de fratura, independente da densidade mineral óssea. Esta complexidade resulta do impacto de diversos processos fisiológicos que se encontram alterados na diabetes e, simultaneamente, prejudica o metabolismo ósseo e energético da própria patologia.

O aumento do risco de fratura óssea, nomeadamente da fratura da anca, é identificado como um fator comum tanto nos doentes com DM1, como com DM2. Este risco poderá estar associado à terapêutica antidiabética ou a complicações decorrentes da insuficiência renal crónica, provocada pela diabetes que é considerada uma das principais causas para o seu desenvolvimento. Assim, também a monitorização dos parâmetros bioquímicos avaliados nesta patologia (P, cálcio, PTH e vitamina D), associada a uma avaliação do *status* ósseo, é fundamental para um tratamento bem direcionado.

Para além das alterações relacionadas com o distúrbio mineral ósseo e com o risco de fratura óssea, a diabetes poderá estar associada a um risco aumentado de quedas, muitas vezes consequência de eventos hipoglicémicos ou de outras complicações desta patologia, como é o caso da retinopatia e neuropatia.

Apesar da evidência crescente, não existe ainda um consenso esclarecido na definição e avaliação exata das alterações negativas na qualidade óssea para esta doença. Paralelamente, as evidências experimentais podem diferir das observações clínicas realizadas, uma vez que os efeitos benéficos ou prejudiciais no tecido ósseo humano podem não ser detetados no decorrer dos ensaios clínicos.

Futuramente, deverá existir um maior acompanhamento durante a realização dos ensaios que pretendam estudar os efeitos dos antidiabéticos no metabolismo ósseo. É o caso dos inibidores de DPP-4, cujos resultados observados sugerem a possibilidade desta classe ter efeito crónico no tecido ósseo. É ainda necessário o desenvolvimento de um modelo animal abrangente e que

reflita com mais precisão a doença óssea humana na diabetes. A comunidade científica deve também procurar investigar a presença de biomarcadores ósseos para previsão do risco de fraturas e possível melhoria na cicatrização das mesmas.

7 Referências Bibliográficas

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. Vol. 1 (4th edition). Diabetes Care [Internet]. 2010; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
2. CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019 Classification of diabetes mellitus. 2019.
3. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. Diabetes Care. 2018 Jan 1;41:S13–27.
4. Puspitasari M, Purnamasari D, Setyohadi B, Isbagio H. Bone metabolism and fracture risk in diabetes mellitus. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2017;32(2):90–9.
5. Roy-Bornstein C. Obesity and Diabetes: the Twin Epidemics: AMWA J Am Med Writ Assoc J [Internet]. 2007;22(4):174–5. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=28602353&Views/Pages/Personalization/PersonalLogin.aspx&site=ehost-live>
6. Meuleneire F. Management of diabetic foot ulcers using dressings with Safetac?: A review of case studies. Vol. 4, Wounds UK. 2008. 16–30 p.
7. wild sarah roglic gojka. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. World Health. 2004;27(5).
8. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. Cell Biochem Biophys [Internet]. 2015;73(1):181–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12013-015-0598-4>
9. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2016 [Internet]. Vol. 1, Letra Soluvel - Publicidade e Marketing, Lda. 2016. 32 p. Available from: http://www.clinicadiabetes.pt/assets/docs/relatorio_anual_Diabetes_2016/
10. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;1–13.
11. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. Diabetes Care. 2019;42(January):S13–28.
12. Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes

- Management. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):611–7.
13. CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019 Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
 14. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):403–7.
 15. Kharroubi AT. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850.
 16. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10138):2449–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
 17. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2019;47(1):22–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.004>
 18. Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. New insulins and newer insulin regimens: A review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1085):152–64.
 19. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines : Insulin Therapy in Diabetes EXECUTIVE SUMMARY AND. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9(2):449–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0384-6>
 20. Vancampfort D, Holt RIG, Stubbs B, De Hert M, Samaras K, Mitchell AJ. Type 2 Diabetes Mellitus. Life-Threatening Eff Antipsychotic Drugs [Internet]. 2016;(July):255–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
 21. Cantley J, Ashcroft FM. Q&A: Insulin secretion and type 2 diabetes: Why do β -cells fail? *BMC Biol* [Internet]. 2015;13(1):1–7. Available from: ???
 22. Zimmet PZ, Alberti KGMM. Epidemiology of diabetes - Status of a pandemic and issues around metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2016;39(6):878–83.
 23. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, et al. Gene-Lifestyle Interaction and Type 2 Diabetes: The EPIC InterAct Case-Cohort Study. *PLoS Med*. 2014;11(5).
 24. Bahrambeigi S, Yousefi B, Rahimi M, Shafiei-Irannejad V. Metformin; an old

- antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomed Pharmacother*. 2019;109(November 2018):1593–601.
25. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, Shuldiner AR, Florez JC. Metformin pharmacogenomics: Current status and future directions. *Diabetes*. 2014;63(8):2590–9.
 26. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):10–6.
 27. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973–84.
 28. Yang Y, Liu G, Zhang Y, Xu G, Yi X, Liang J, et al. Association Between Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Serum Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(November):1–14.
 29. Novikov A, Vallon V, Va /, Diego S. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-an update HHS Public Access. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2016;25(1):50–8. Available from: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.online.uchc.edu/pmc/articles/PMC4703043/pdf/nihms747533.pdf>
 30. Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD* SPD National Recommendations for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes-Update Based in the ADA/EASD. *Rev Port Diabetes* [Internet]. 2018;13(4):154–80. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/01/RPD-DEzembro-2018-Recomendações-págs-154-180.pdf>
 31. Deacon CF. Peptide degradation and the role of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Peptides* [Internet]. 2018;100(October 2017):150–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.10.011>
 32. Inzucchi SE, Sherwin RS. DIABETES MELLITUS Incidence and Prevalence. *Goldman's Cecil Med* [Internet]. 2012;3:e79. Available from: <http://www.doctor33.it/cont/download-center-files/16848/cap-type-diabetes-mellitus-x20299allp1.pdf>
 33. Bartl R, Bartl C. Bone disorders: Biology, diagnosis, prevention, therapy. *Bone Disord*

Biol Diagnosis, Prev Ther. 2017;1–602.

34. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(4):208–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
35. Rubin MR. Bone Cells and Bone Turnover in Diabetes Mellitus. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(3):186–91.
36. Rasmussen NH, Dal J. Falls and Fractures in Diabetes-More than Bone Fragility. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(3):147–56.
37. Stage TB, Christensen MMH, Jørgensen NR, Beck-Nielsen H, Brøsen K, Gram J, et al. Effects of metformin, rosiglitazone and insulin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. *Bone* [Internet]. 2018;112(August 2017):35–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.04.004>
38. Bonjour JP. Calcium and phosphate: A duet of ions playing for bone health. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(August):438S–448S.
39. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2015;96(1):365–408.
40. Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):319–31.
41. Blau JE, Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(2):165–74.
42. Diniz H, Frazão JM. The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrol publicaci??n Of la Soc Espa??ola Nefrol*. 2013;33(6):835–44.
43. Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2016;24(4):494–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.009>
44. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(11):2241–5.

45. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7(JAN):1–7.
46. Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, Khosla S, Lecka-Czernik B, Schwartz A V. Skeletal metabolism, fracture risk, and fracture outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):1757–66.
47. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type1Diabetes IsAssociatedWith an Increased Risk of Fracture Across theLifeSpan:APopulation-Based Cohort Study Using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38(10):1913–20.
48. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18(4):427–44.
49. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495–505.
50. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1–14.
51. Yang DH, Chiang TI, Chang IC, Lin FH, Wei CC, Cheng YW. Increased levels of circulating advanced glycation end-products in menopausal women with osteoporosis. *Int J Med Sci*. 2014;11(4):453–60.
52. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing Compliance with Ethics Guidelines Conflict of Interest Statement The Authors must submit their disclosure forms Human and Animal Rights and Informed Consent HHS Public Access. *Curr Osteoporos Rep [Internet]*. 2015;13(5):327–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4692363/pdf/nihms-714491.pdf>
53. Ji JD, Woo JH, Choi SJ, Lee YH, Song GG. Advanced glycation end-products (AGEs): A novel therapeutic target for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses [Internet]*. 2009;73(2):201–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.02.020>
54. Meier C, Schwartz A V., Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone [Internet]*. 2016;82:93–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.026>
55. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology.

- Diabetologia. 2017;60(7):1163–9.
56. Jang WG, Kim EJ, Bae IH, Lee KN, Kim YD, Kim DK, et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone* [Internet]. 2011;48(4):885–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.003>
 57. Lenzi A, Migliaccio S. Multidisciplinary approach to osteoporosis: From assessment to treatment. *Multidiscip Approach to Osteoporos From Assess to Treat*. 2018;1–324.
 58. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: Effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):1–11.
 59. Neven E, Vervaet B, Brand K, Gottwald-Hostalek U, Opdebeeck B, De Maré A, et al. Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone disorder. *Kidney Int*. 2018;94(1):102–13.
 60. Palermo A, D’Onofrio L, Eastell R, Schwartz A V., Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2073–89.
 61. Losada E, Soldevila B, Ali MS, Martínez-Laguna D, Nogués X, Puig-Domingo M, et al. Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case–control study. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):2079–86.
 62. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*. 2005;146(3):1226–35.
 63. Pavlova V, Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone Therapy and Fractures: Systematic Review and Meta- Analysis. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2018;18(5):502–7.
 64. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):820–5.
 65. Schwartz A V., Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4059–66.
 66. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al.

- Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2585–96.
67. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, Song DY, Lim DM, Park KY, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci [Internet]*. 2013;92(10):533–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.01.001>
 68. Lamari Y, Boissard C, Moukhtar MS, Jullienne A, Rosselin G, Garel JM. Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: Regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1. *FEBS Lett*. 1996;393(2–3):248–52.
 69. Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev*. 2015;36(2):194–213.
 70. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, et al. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol*. 2006;20(7):1644–51.
 71. Barchetta I, Cimini FA, Bloise D, Cavallo MG. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link? *Acta Diabetol*. 2016;53(5):839–44.
 72. Yang Y, Zhao C, Liang J, Yu M, Qu X. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone metabolism and the possible underlying mechanisms. *Front Pharmacol*. 2017;8(JUL):1–9.
 73. Cusick T, Mu J, Pennypacker BL, Li Z, Scott KR, Shen X, et al. Bone loss in the oestrogen-depleted rat is not exacerbated by sitagliptin, either alone or in combination with a thiazolidinedione. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(10):954–7.
 74. Eom YS, Gwon AR, Kwak KM, Kim JY, Yu SH, Lee S, et al. Protective effects of vildagliptin against pioglitazone-induced bone loss in type 2 diabetic rats. *PLoS One*. 2016;11(12):1–11.
 75. Blau JE, Taylor SI. Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone health. *Nat Rev Nephrol [Internet]*. 2018;14(8):473–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0028-0>
 76. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):44–51.

77. Niu T, Rosen CJ. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: A critical appraisal. *Gene*. 2005;361(1–2):38–56.
78. Zhang N, Jiang H, Bai Y, Lu X, Feng M, Guo Y, et al. The molecular mechanism study of insulin on proliferation and differentiation of osteoblasts under high glucose conditions. *Cell Biochem Funct*. 2019;37(5):385–94.
79. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018;55(4):305–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1101-7>
80. Dooms L, Bouillon R, Ravaltsin E. Function : on Osteoblast in Diabetes Mellitus *. 1995;80(4).
81. Khan TS, Fraser LA. Type 1 diabetes and osteoporosis: From molecular pathways to bone phenotype. *J Osteoporos*. 2015;2015.
82. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect*. 2019;8(3):R55–70.
83. Losada-Grande E, Hawley S, Soldevila B, Martinez-Laguna D, Nogues X, Díez-Perez A, et al. Insulin use and Excess Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Propensity-Matched cohort analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
84. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxidants Redox Signal*. 2016;25(12):657–84.
85. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016;12(2):73–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>
86. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
87. Vhora R, Munde A, Bale C, Kakrani A. Correlation of serum parathyroid hormone with mineral bone disease in chronic kidney disease patients. *Med J Dr DY Patil Univ*. 2015;8(6):708.
88. Palm U, Musil R, Ienciu M, Jakovljevic M, Kapfhammer HP, Kasper S, et al. The 26th

- danube symposium of psychiatry: Psychiatry - Ready for the future? *Psychiatr Danub*. 2016;28(1):95–6.
89. Gois PHF, Ferreira D, Olenski S, Seguro AC. Vitamin D and infectious diseases: Simple bystander or contributing factor? *Nutrients*. 2017;9(7):1–19.
 90. Gois PHF, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: Recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1–16.
 91. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease–mineral bone disease (CKD–MBD). *Bonekey Rep*. 2014;3(September 2013):5–10.
 92. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* [Internet]. 2015;87(4):846–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.349>
 93. Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, Kalantar-Zadeh K, Kendrick J, Norris K, et al. The Role of Vitamin D in CKD Stages 3 to 4: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):834–45.
 94. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2018;23:88–94.
 95. Guo YC, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2015;7(1):8–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijos.2015.1>